

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

Señor(a)
CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.
notificaciones@clarkemodet.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2014/064824				
Fecha de Presentación Internacional	10 de julio de 2014				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción	16-004251-0000-0000	8 de enero de 2016
Reivindicaciones:	16-004251-0000-0000	8 de enero de 2016

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

	16-004251-00003-0000	8 de abril de 2016
	16-004251	15 de agosto de 2017
Oposición(es):	NC2016/0000644	4 de agosto de 2016
Respuesta del solicitante:	16-004251	15 de agosto de 2017
Prioridad(es):	País: EP, EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO) Número: 13176114.0 Fecha: 11 de julio de 2013 País: EP, EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO) Número: 13194763.2 Fecha: 28 de noviembre de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (16004251 del 15 de agosto de 2017) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “FORMULACIÓN EN POLVO SECO QUE COMPRENDE UN ANTICOLINÉRGICO, UN CORTICOSTEROIDE Y UN BETA-ADRENÉRGICO PARA ADMINISTRAR POR INHALACIÓN”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer una formulación en polvo para la administración con DPI que comprenda una combinación de un anticolinérgico, un corticosteroide para inhalación, y un β 2-agonista de acción prolongada como ingredientes activos (Radicado N°. 16-004251-0000-0000. Pág. 5, líneas 17 - 20).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formulaciones en polvo seco que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un agonista de receptor beta2-adrenérgico, y un corticosteroide para inhalación y proceso para su preparación (Radicado N°. 16-004251-0000-0000. Pág. 1, Líneas 7 - 10).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/167; A61K31/40; A61K31/573; A61K47/12; A61K47/26; A61K9/00.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

La reivindicación 1 carece de concisión porque abarca una ilimitada cantidad de materia, debido a que no se limita el alcance de los componentes de la formulación ya que se utilizan términos funcionales tales como “un excipiente fisiológicamente aceptable”, “un anticolinérgico”, “un agonista β -2” y “un corticosteroide”. La solicitud abarca una indeterminada cantidad de materia comprendiendo todos los agentes conocidos y que se puedan desarrollar en el futuro que puedan catalogarse dentro de alguna de las anteriores clasificaciones. Un producto debe caracterizarse mediante sus elementos técnicos esenciales, la proporción de los mismos en la formulación y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

las características fundamentales de dichos componentes que permiten alcanzar el efecto técnico.

La reivindicación 1 indica que el ancho de distribución de tamaño de partícula de las partículas micronizadas es de 1.2 a 3.0, sin embargo, no se incluye la unidad de medida de dicha longitud. Se requiere a la solicitante para que realice las aclaraciones necesarias.

La expresión “*en donde después de activar dicho inhalador, del 35 al 100% de las partículas micronizadas de cada uno de los ingredientes activos, tiene un diámetro de $2\mu\text{m}$, o de 0.1 a $2\mu\text{m}$* ” corresponde a un resultado a alcanzar luego del uso de un producto y no a una característica técnica esencial de la formulación reclamada.

6. Análisis de la(s) Oposición(es)

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

1. Dice la opositora que esta solicitud pretende obtener patente para formulaciones en polvo seco que comprenden una combinación de un anticolinérgico, un agonista de receptor beta 2 - adrenérgico, y un corticosteroide para inhalación y proceso para su preparación y que esta solicitud se desprende del arte previo, argumentando su afirmación en los documentos:
 - US 2004/202616 del 14 de octubre de 2004: pretende proteger un método para producir una formulación de polvo seco para inhalación, que comprende a) un vehículo farmacéuticamente inactivo que tiene partículas de tamaño de partícula no inhalable, y b) un componente farmacéuticamente activo que comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo finamente dividido que tiene partículas de tamaño inhalable, método que comprende la etapa de mezclar dicho vehículo, dicho componente farmacéuticamente activo (formoterol y un corticosteroide) y estearato de magnesio en polvo. La solicitud señala que el compuesto farmacéuticamente activo tiene un tamaño medio de partícula de 1 a 6 μm .
 - US 2007/212422 del 13 de septiembre de 2007: pretende proteger un inhalador en polvo seco, que comprende: a) un depósito de polvo que contiene una formulación de polvo seco que tiene reducida sensibilidad a la humedad que comprende: i) un vehículo farmacéuticamente inactivo que tiene partículas de tamaño de partícula no inhalable, ii) un componente farmacéuticamente activo

Página 4 de 20

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

que comprende al menos un compuesto farmacéuticamente activo finamente dividido que tienen partículas de tamaño inhalable y iii) estearato de magnesio; y b) medios para suministrar dosis medidas del compuesto farmacéuticamente activo para la inhalación. Se señala que la formulación comprende además partículas de lactosa monohidrato micronizada en la que al menos 50% de las partículas tienen un tamaño de partículas máximo de 10 μm . El principio activo de las formulaciones puede ser preferiblemente un betamimético como formoterol, un anticolinérgico como glicopirronio, un corticosteroide como beclometasona y las formulaciones según la invención pueden contener dos o más compuestos farmacéuticamente activos.

- EP 20100158951 del 1 de abril de 2010: pretende proteger un proceso para la preparación de un vehículo para composiciones farmacéuticas en polvo para inhalación, comprendiendo el procedimiento someter partículas de lactosa que tienen un diámetro de masa en el rango de 30 – 1000 μm a un recubrimiento con 0,1 – 1,3 % W/W de estearato de magnesio hasta un grado tal que las partículas revestidas tienen más del 60% de la superficie cubierta, la etapa de recubrimiento en seco se lleva a cabo en un mezclador granulador de alto cizallamiento. La composición farmacéutica en forma de polvo seco para inhalación comprende las partículas del vehículo antes descrito y uno o más ingredientes activos que comprenden un agonista beta 2 entre los cuales se encuentra el formoterol, un anticolinérgico entre los cuales se encuentra bromuro de glicopirronio y un corticosteroide entre los cuales se encuentra dipropionato de beclometasona.
- EP 20100160565 del 21 de abril de 2010: pretende proteger un proceso para la preparación de partículas de soporte para una formulación en polvo seco para inhalación, dichas partículas comprenden: (I) una fracción de partículas co-micronizadas constituida por una mezcla de un excipiente y un aditivo, dicha mezcla tiene un diámetro medio de masa (MMD) inferior a 20 micras; y (II) una fracción de partículas gruesas de excipiente que tienen un MMD igual o superior a 80 μm y describiendo el proceso para obtenerlas; el aditivo comprende estearato de magnesio y el excipiente comprende monohidrato de alfa-lactosa. Señala además que dicho procedimiento comprende mezclar las partículas de soporte preparadas con uno o más ingredientes activos. Dicho ingrediente activo comprende al menos un agonista beta 2 –adrenoceptor entre los cuales se encuentra formoterol, un corticosteroide entre los cuales se encuentra dipropionato de beclometasona y un broncodilatador anticolinérgico entre los cuales se encuentra bromuro de glicopirronio.
- Bjerg A. et al. “The future of combining inhaled drug for COPD”, Current opinión in Pharmacology 2012, Vo. 12(3), p. 252-255: esta publicación señala que los agentes broncodilatadores anticolinérgicos y beta 2 estimulantes y los agentes

Página 5 de 20

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

corticoesteroide antiinflamatorios entregados por inhaladores son la base del tratamiento de la EPOC. Se describen terapias de inhalación que recientemente han llegado a ser clínicamente disponibles o están siendo desarrollados, con especial atención en las terapias de combinación.

Respuestas del Solicitante

Dice el solicitante que las reivindicaciones 1, 9 y 11 fueron modificadas en respuesta al Oficio de Forma. Igualmente expone que la sociedad opositora no ha demostrado claramente por qué la solicitud carece de nivel inventivo frente a dicho arte previo; el solicitante explica la importancia de la distribución del tamaño de partícula y la forma de determinarlo; igualmente el solicitante realza que el flujo de las partículas micronizadas es deficiente. El solicitante, en su respuesta, hace alusión al documento WO 1999CH00528 que al ser buscado en bases de datos como Espacenet no arroja ningún resultado y que por lo mencionado parece corresponder al documento US 2007/212422.

Continúa argumentando que el documento WO 2011/120779 solamente enseña cómo preparar partículas portadoras con un alto nivel de recubrimiento de estearato de magnesio utilizando una tecnología específica (Cyclomix). US 2004/202616 y US 2007/212422 por su parte, se relacionan con el uso del estearato de magnesio para mejorar la resistencia a la humedad de formulaciones en polvo para inhalación. Del mismo modo, el artículo “The future of combining inhaled drugs for COPD” tampoco resulta relevante, dado que se trata de una reseña que se refiere al uso de anticolinérgicos, beta-agonistas de larga duración, corticosteroides y combinaciones de los mismos, para el tratamiento de EPOC.

Por otra parte, en cuanto al tamaño de partícula de los ingredientes activos micronizados, afirma que, US 2011/262543 genéricamente enseña que al menos el 90% de ellos debe tener un tamaño de partícula menor que 10 micras, preferiblemente menor que 8 micras, más preferiblemente menor que 6 micras. Con referencia a ingredientes activos de baja dosificación, US 2011/262543 enseña que no más del 50% de las partículas tienen un diámetro volumétrico inferior a 1,7 micras. En cuanto al procedimiento de preparación de la fracción de partículas finas, US 2011/262543 enseña que las partículas de excipiente y las partículas de aditivo se co-micronizan por molienda, ventajosamente en un molino de bolas. El solicitante encontró que la

Página 6 de 20

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

tecnología de plataforma de D4 podría aplicarse al suministro de más de dos ingredientes activos micronizados para alcanzar el tracto distal del árbol respiratorio, siempre que se consiga un control estricto de su tamaño de partícula.

De otro lado, asegura que las propiedades de flujo de la formulación requieren un reajuste. Esto se consigue fijando los valores de tamaño de partícula de la fracción fina a) según se indica en la nueva reivindicación principal y preparando dicha fracción por co-mezcla en lugar de co-micronización/molienda. De hecho, de este modo, sería posible dirigir el tamaño de partícula final de la fracción fina a) seleccionándola previamente, ya que la etapa de co-mezcla no afecta al tamaño de las partículas, mientras que por co-molienda no es tan fácil controlar el tamaño de partícula de la mezcla fina final.

Respuesta del Examinador Técnico

Esta oficina encuentra que los documentos WO 2011/120779, US 2004/202616, US 2007/212422, US 2011/262543 y el artículo “The future of combining inhaled drugs for COPD”, presentados en la oposición, no desvirtúan la novedad ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del examen de patentabilidad, de manera que la oposición se considera no fundada.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 11 de julio de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 01/78693	“PHARMACEUTICAL FORMULATIONS FOR DRY POWDER INHALERS IN THE FORM OF HARD-PELLETS”	25/Octubre/2001

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

D2	US2010/0055192	"MICRONIZED PARTICLES OF LOW-DOSAGE STRENGTH ACTIVE AGENTS FOR POWDER FORMULATIONS FOR INHALATION"	03/Abril/2010
----	----------------	--	---------------

El documento D1¹ divulga formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco consistente en una fracción de partículas finas de excipientes, una fracción de partículas gruesas de excipientes y una tercera fracción constituida por partículas micronizadas de principios activos entre los cuales se encuentran un agonista β_2 , y un corticoesteroide, la formulación puede contener un solo principio activo o una combinación de dos principios activos. Igualmente, el documento revela el procedimiento para obtener dicha formulación el cual consiste en la mezcla de las tres fracciones anteriormente mencionadas. El documento también revela tamaños de partícula de los excipientes y principios activos para ser usados para inhalar. Finalmente, también se revelan dispositivos para la formulación. (Reivindicaciones 1, 3, 5, 6 y 14; Pág. 16, líneas 9 – 10; Título; Abstract).

El documento D2² divulga formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco consistente una fracción de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y otra fracción de partículas activas micronizadas de carmoterol y adicionalmente otro principio activo que puede ser un corticosteroide, un agente anticolinérgico/antimuscarínico un inhibidor de fosfodiesterasa o una combinación de los mismos. El documento también revela tamaños de partícula de los excipientes y principios activos para ser usados para inhalar. Finalmente, también se revelan dispositivos para la formulación (Párrafos [0033, 0035, 0069]; Pág. 6, Tabla 2, Abstract).

1 <https://patents.google.com/patent/WO2001078693A2/en>

2 <https://patents.google.com/patent/US20100055192A1/en>



**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “*Una formulación en polvo seco para usar en un inhalador en polvo seco (DPI), para liberar por inhalación una combinación de partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide inhalado (ICS) y un antagonista-β-2 de acción prolongada (LABA), con los ingredientes activos en una dosis terapéuticamente efectiva de 100 a 500µg*” (Radicado No. 16004251 del 15 de agosto de 2017).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación en polvo seco para usar en un inhalador en polvo seco (DPI), para liberar por inhalación una combinación de partículas micronizadas de un anticolinérgico, un corticosteroide inhalado (ICS) y un agonista-β2 de acción prolongada (LABA), como los ingredientes activos en una dosis terapéuticamente efectiva de 100 a 500 µg, CARACTERIZADA PORQUE comprende: a) una fracción de partículas finas que comprende una mezcla, que se prepara comezclando entre 90 y 99,5 por ciento en peso de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable y entre 0,5 y 10 por ciento en peso de estearato de magnesio, en donde del 90% al 100% de dichas partículas tiene un diámetro de volumen de 0.1 a 15 micrómetros, y el diámetro	Polvo para usar en un inhalador seco que comprende: (Reiv. 1) a) Fracción de partículas finas que consisten en una mezcla de un excipiente fisiológicamente aceptables y estearato de magnesio (Reiv. 1) Fracción fina obtenida por comezclado .	Formulación en polvo para inhalación (Párrafo [0069])

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

medio de volumen de dichas partículas está comprendido entre 3 y 7 micrómetros;	(Pág. 32, líneas 11 - 13) 98 % W/W: Excipientes (Reiv. 6) 2 % W/W: Estearato de Mg (Reiv. 6) El tamaño de partícula de la fracción fina es <15 µm (Reiv. 5) Tamaño de partícula media: < 35 µm (Reiv. 1)	
b) una fracción de partículas gruesas que comprende un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro medio de masa igual o mayor que 175 micrómetros, en donde la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas está entre 1:99 y 30:70 por ciento en peso; y	b) fracción de partículas gruesas un portador fisiológicamente aceptable Tamaño de partícula: al menos 100 µm (Reiv. 1) Radio entre Fino: grueso 1:99 % W/W 40:60 % W/W	
c) partículas micronizadas de un anticolinérgico, partículas micronizadas de un corticosteroide inhalado (ICS), y un agonista β2 de acción prolongada (LABA) micronizado, como principios activos, en donde	La mezcla anterior es mezclada con uno o más ingredientes activos en forma micronizada seleccionados de budesonida,	Agonista β2 (Párrafos [0033 y 0035]) Corticoesteroides (Párrafo [0069])

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

del 90 al 100% de las partículas micronizadas como ingredientes activos tiene un diámetro de volumen de 0.1 a 6.0 μm , y en donde el ancho de la distribución del tamaño de partícula de las partículas micronizadas de los ingredientes activos, expresado como una longitud, es de 1.2 a 3.0.	formoterol , TA 2005 sus sales y combinaciones. (Reiv. 1) El ingrediente activo es una combinación de Formoterol o TA-2005 con un corticoesteroide seleccionado de budesonida y beclometasona dipropionato (Reiv. 3) No se menciona un anticolinérgico.	Anticolinérgico (Párrafo [0069])
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco consistentes en una fracción de partículas finas de excipientes, una fracción de partículas gruesas de excipientes y una tercera fracción de partículas micronizadas de principios activos (Reivindicación 1); adicionalmente, revela que la fracción de partículas finas está compuesta por un excipiente fisiológicamente aceptable (98 % p/p) y estearato de magnesio (2 % p/p) (Reivindicación 6) cuyos tamaños de partícula son menores a 15 μm (Reivindicación 5), y un tamaño de partícula media menor a 35 μm (Reivindicación 1); que son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En cuanto a la fracción de partículas gruesas de excipiente, el documento revela que su tamaño de partícula es al menos 100 μm (Reivindicación 1). El documento D1, adicionalmente menciona que la proporción entre las partículas gruesas y finas se encuentra entre el 1:99 % p/p preferentemente 40:60 p/p (Reivindicación 1). Finalmente, se describe que la fracción de partículas activas micronizadas puede estar constituida por un agonista β_2 , un corticoesteroide o una combinación de estos (Reivindicaciones 1 y 3).

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y en la formulación divulgada en D1 consiste en la presencia de un tercer principio activo el cual es un anticolinérgico.

El efecto que se logra al incluir un tercer principio activo como el agente anticolinérgico es una formulación con actividad adicional broncodilatadora alternativa a la divulgada en D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la formulación de polvo seco del inhalador conocido en D1 Incluyendo un agente anticolinérgico para lograr una formulación con actividad broncodilatadora.

Sin embargo, la utilización de un principio activo anticolinérgico en una formulación de polvo seco para inhalador, útil para el tratamiento de enfermedades respiratorias, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco (Párrafo [0003]) consistente en una fracción de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y otra fracción de partículas activas micronizadas (Reivindicación 1); asimismo, divulga que las partículas activas micronizadas son de carmoterol y adicionalmente otro principio activo o combinaciones de otros principios activos (Párrafo [0069]); dichos principios activos adicionales a carmoterol pueden ser un corticoesteroide (Párrafo [0069]), un agonista β_2 (Párrafos [0033 y 0035]) un agente anticolinérgico (Párrafo [0069]) entre otros. El documento también revela tamaños de partícula de los principios activos para ser usados para inhalar (Pág. 6, Tabla 2). Finalmente, también se revelan dispositivos para la formulación (Abstract).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el principio activo anticolinérgico del polvo para inhalar del documento D2 en la formulación divulgada en el documento D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 a 5 son afectadas por el documento D1 el cual menciona que el tamaño de partícula de la fracción fina es menor a 15 μm .

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

Las reivindicaciones 6 y 10 están afectadas por el documento D1 el cual revela que el aditivo, estearato de magnesio cubre parcialmente la superficie de las partículas gruesas de excipiente preferiblemente en al menos 15 %.

La reivindicación 5 es afectada por los documentos D1 y D2 toda vez que en el primero se mencionan como principios activos de la formulación el formoterol y dipropionato de beclometasona (Reiv. 3) mientras que en el segundo se mencionan como principios activos de la formulación el formoterol fumarato dihidrato (Pág. 5, Encabezado del Ejemplo 2; Reiv. 26), dipropionato de beclometasona (Reiv. 23) y bromuro de glicopirronio (Reiv. 24).

Las reivindicaciones 7 a 9 carecen de nivel inventivo, debido a que el documento D2 enseña que D1 divulga que el excipiente fisiológicamente aceptable de las fracciones fina y gruesa es alfa-lactosa (reiv. 9)

La reivindicación 11 consiste en: *“Un proceso para preparar la formulación en polvo seco (...) CARACTERIZADO PORQUE comprende:”* (Radicado No. 16004251 del 15 de agosto de 2017).

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para preparar la formulación en polvo seco caracterizado porque comprende: a) suministrar una fracción de partículas finas, que comprende una mezcla, preparada co-mezclando de 90 a 99.5% en peso, de partículas micronizadas de un excipiente fisiológicamente aceptable, y de 0.5 a 10% en peso de estearato de magnesio, en donde del 90 al 100% de dichas partículas, tienen un diámetro de volumen de 0.1 a 15 micrómetros, y el diámetro	El proceso de elaboración caracterizado porque Incluye las etapas de: a) comezclar las partículas gruesas de vehículo, estearato de magnesio y las partículas finas de excipiente;	Método para elaborar una formulación para inhalación que comprende: a) Comezcla de la fracción de micropartículas de α -lactosa con estearato de magnesio;

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

medio de volumen es de 3 a 7 micrómetros; b) suministrar una fracción de partículas gruesas que comprende un excipiente fisiológicamente aceptable que tiene un diámetro medio de masa igual o mayor que 175 micrómetros, en donde la proporción entre las partículas finas y las partículas gruesas está entre 1:99 a 30:70 por ciento en peso; y c) suministrar partículas micronizadas de un anticolinérgico, partículas micronizadas de un corticosteroide inhalado (ICS), y un agonista β_2 de acción prolongada (LABA) micronizado, como principios activos, en donde del 90 al 100% de las partículas micronizadas como ingredientes activos, tienen un diámetro de volumen de 0.1 a 6.0 μm, y	b) Agregar mezclando las partículas activas en forma micronizada. (Reiv. 14)	b) Adición de la fracción de partículas gruesas de excipiente; c) Adición del principio activo micronizado (Pág. 5, Párrafos [0085 - 0090]) Donde los activos corresponden a: Agonista β_2 (Párrafos [0033 y 0035]) Corticoesteroides (Párrafo [0069]) Anticolinérgico (Párrafo [0069])
---	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 11 porque divulga métodos de preparación de formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco entre los cuales se encuentran los pasos de mezclar las partículas finas de excipiente con estearato de

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

magnesio, mezclar las partículas finas recubiertas con estearato de magnesio con la fracción de partículas gruesas de excipiente y mezclar las partículas activas micronizadas con los excipientes (Reiv. 12). Dichas formulaciones farmacéuticas consisten en una fracción de partículas finas de excipientes, una fracción de partículas gruesas de excipientes y una tercera fracción de partículas micronizadas de principios activos (Reivindicación 1); adicionalmente revela que la fracción de partículas finas está compuesta por un excipiente fisiológicamente aceptable (98 % p/p) y estearato de magnesio (2 % p/p) (Reivindicación 6) cuyos tamaños de partícula son menores a 15 μm (Reivindicación 5), y un tamaño de partícula media menor a 35 μm (Reivindicación 1); que son útiles para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En cuanto a la fracción de partículas gruesas de excipiente, el documento revela que su tamaño de partícula es al menos 100 μm (Reivindicación 1). El documento D1 adicionalmente menciona que la proporción entre las partículas gruesas y finas se encuentra entre el 1:99 % p/p, preferentemente 40:60 p/p (Reivindicación 1). Por otro lado, se describe que la fracción de partículas activas micronizadas puede estar constituida por un agonista β_2 , un corticosteroide o una combinación de estos (Reivindicaciones 1 y 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 11 y el proceso divulgado en D1 consiste en la incorporación de un tercer principio activo micronizado al polvo seco para inhalador, el cual es un anticolinérgico con actividad broncodilatadora.

El efecto que se logra al incluir un principio activo adicional es un proceso alternativo que incorpora un tercer principio activo como un agente anticolinérgico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que se pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el proceso para la fabricación de un polvo seco del inhalador conocido en D1 incorporando un tercer principio activo como un agente anticolinérgico.

Sin embargo, el proceso para la fabricación de un polvo seco para inhalador que poseen un agente activo micronizado anticolinérgico con actividad broncodilatadora, útil para el tratamiento de enfermedades respiratorias, ya está divulgado en el documento D2 que describe procesos para la fabricación de polvos secos para inhalar en el cual se prepara una fracción fina de partículas de excipiente con estearato de magnesio, luego se adiciona una fracción de partículas gruesas de excipientes y

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

finalmente se adiciona una fracción constituida por el principio activo micronizado (Pág. 5, párrafos [0085-0090]). Dichas formulaciones farmacéuticas para inhaladores de polvo seco (Párrafo [0003]) consisten en una fracción de partículas de un excipiente fisiológicamente aceptable y otra fracción de partículas activas micronizadas (Reivindicación 1); asimismo, divulga que las partículas activas micronizadas son de carmoterol y adicionalmente otro principio activo o combinaciones de otros principios activos (Párrafo [0069]); dichos principios activos adicionales a carmoterol pueden ser un corticoesteroide (Párrafo [0069]), un agonista $\beta 2$ (Párrafos [0033 y 0035]) y un agente anticolinérgico (Párrafo [0069]), entre otros. El documento también revela tamaños de partícula de los principios activos usados para inhalar (Pág. 6, Tabla 2). Por otro lado, también se revelan dispositivos para la formulación (Abstract).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un tercer principio activo micronizado anticolinérgico, con actividad broncodilatadora del documento D2 en el proceso de adición de los principios activos micronizados divulgado en el documento D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 11 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 1 – 11 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Las reivindicaciones 1 -11 son afectadas por Nivel Inventivo de acuerdo con lo mostrado en el numeral 8 de este Oficio.

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 01/78693	1 – 11	Nivel inventivo
D2	US2010/0055192	1 – 11	Nivel inventivo

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

10. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Frente al requerimiento por falta de nivel inventivo, la solicitante manifiesta que, debido al elevado número y alta concentración de activos micronizados, resulta de suma importancia el control del tamaño de partícula de la fracción fina del portador. De otro lado las propiedades de flujo de la formulación requieren un reajuste, lo cual se consigue fijando los valores de tamaño de partícula de la fracción fina y preparando dicha fracción por co-mezcla en lugar de co-micronización/molienda.

La solicitante presenta los resultados de un ensayo comparando una formulación de la presente solicitud (ejemplo 5) frente a la formulación divulgada en D1 (ejemplo 11). Con respecto a dichos resultados la solicitante concluye que las entregas extrafinas de FF y BDP para el ejemplo de D1 no son tan buenas como las del Ejemplo 5 de esta solicitud, y que las diferencias entre las entregas son significativas. Concluye la solicitante que la formulación en polvo preparada de acuerdo con la enseñanza de la presente solicitud podría proporcionar una fracción respirable incrementada para FF y BDP en términos de administración extrafina y por lo tanto, un resultado clínico mejorado.

Con respecto a los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar a la solicitante que los resultados presentados por la misma comparando las formulaciones del ejemplo 5 de la presente solicitud frente a la formación el ejemplo 11 de D1 no pueden considerarse como evidencia de que exista una diferencia significativa que permita concluir una superioridad o efecto sorprendente de las formulaciones actualmente reclamadas con respecto a las divulgadas en D1. Como se observa en la tabla frente a FF la dosis entregada con el ejemplo de la presente solicitud fue de 5.28% (+/-0.23), lo cual corresponde al mismo valor presentado por el ejemplo de D1 en el que se reporta una dosis de entrega idéntica. En cuanto al compuesto GB la presente solicitud reporta una dosis entregada de 10.8(+/-0.5), lo cual se encuentra superpuesto al resultado presentado por el ejemplo de D1 que fue de 10.67(+/-0.5). De igual forma, frente a BDP la composición de la presente solicitud produce una dosis entregada de 84.1 (+/-3.2), lo cual quiere decir que está en el rango de 80.9µg a 87.3 µg, estos resultados se superponen a los presentados por la composición de D1 en el rango de 84.21 µg a 87.3 µg. En consecuencia, no es acertado afirmar que exista una diferencia significativa entre la formulación divulgada

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

en D1 y la composición objeto de la presente solicitud ya que los resultados presentados por la solicitante evidencian que las dos formulaciones presentan resultados de entrega de activos que se superponen.

En cuanto a los resultados de las masas de partículas extrafinas $<2\mu\text{g}$, se puede evidenciar que para BDP el resultado de la formulación del arte previo es superior (45.18) al de la formulación objeto de la presente solicitud (40.0). Si bien existen diferencias frente a GB y FF, no se puede evidenciar que esto sea significativo puesto que no se divulga la tolerancia en cada resultado. De igual forma, no es posible afirmar que las formulaciones reclamadas provean un resultado clínico mejorado como lo indica la solicitante, ya que no existe evidencia técnica en la solicitud que sustente una conclusión al respecto, más aún si se tiene en cuenta que los resultados de dosis de entrega de cada fármaco es igual en las dos formulaciones evaluadas.

La solicitante indica que una persona versada en la materia no tendría ninguna guía para elegir un método capaz de dar buenos resultados en términos de fracción de partículas finas (FPF)

En cuanto tiene que ver con la FPF para los tres activos este Despacho no puede concluir que existan diferencias estadísticamente significativas entre las dos formulaciones y mucho menos se puede asumir una mejora en la funcionalidad de dichas composiciones derivada del método de elaboración propuesto por la solicitante, el cual como se evidenció en el examen de patentabilidad se deriva de las enseñanzas contenidas en el arte previo.

Indica la solicitante que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no puede sugerir la mejora de las entregas de FF y BDP, tal y como sí lo propone la presente invención, sin tener la guía de adicionar un tercer ingrediente activo GB, a una formulación que contiene dos ingredientes activos FF y BDP, tal y como lo divulga D1.

Esta Superintendencia, encuentra que contrario a lo afirmado por la solicitante, la persona versada en la materia sí encuentra motivación suficiente en el arte previo para proponer las formulaciones micronizadas para inhalación objeto de la presente solicitud. Como se evidenció en el examen de patentabilidad, las características esenciales de fracción y tamaño de partículas gruesas y finas para proveer formulaciones apropiadas para inhalación que provean dosis eficaces de activos en

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

partículas finas ya se había divulgado en D1, el adicionar un tercer activo tal como un bronco dilatador en una formulación en polvo para inhalación para el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio tales como asma o EPOC y habían sido igualmente divulgado por D2, en consecuencia, la persona versada en la materia está en capacidad de proveer una formulación alternativa a la divulgada en D1 incluyendo un tercer componente como lo indica D2 e identificando condiciones de tamaño de partícula apropiadas con fundamento en las enseñanzas de D1. En conclusión, la formación propuesta carece de un efecto técnico inesperado o sorprendente y se deriva de manera evidente de las enseñanzas contenidas en el arte previo, por lo cual carece de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

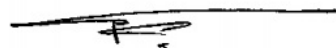
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2085

Ref. Expediente N° 16004251

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



[DirectorName]
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: LEONARDO FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ